

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

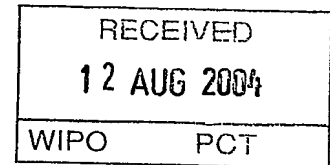
24. 6. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 6月27日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-184058  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP 2003-184058]



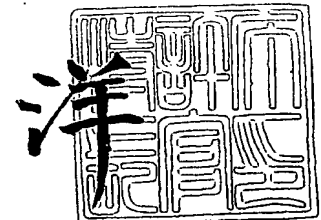
出願人 東レ・ファインケミカル株式会社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月29日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願

【整理番号】 93A01300-A

【提出日】 平成15年 6月27日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D207/14

【発明者】

【住所又は居所】 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東レ・ファイン  
ケミカル株式会社スペシャルティケミカル研究室内

【氏名】 大野 孝衛

【発明者】

【住所又は居所】 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東レ・ファイン  
ケミカル株式会社スペシャルティケミカル研究室内

【氏名】 佐藤 治代

【特許出願人】

【識別番号】 000187046

【氏名又は名称】 東レ・ファインケミカル株式会社

【代表者】 戸田 憲男

【代理人】

【識別番号】 100117938

【住所又は居所】 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 株式会社東レアイ・  
ピー・イー滋賀支所

【氏名又は名称】 佐藤 謙二

【電話番号】 077-533-8172

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066420

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0109136

【プルーフの要否】 要

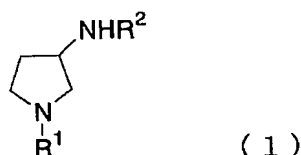
## 【書類名】明細書

【発明の名称】3-置換アミノピロリジン誘導体の製造法

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)

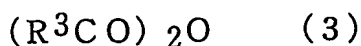
【化1】



(ここで、 $R^1$ は置換、無置換のベンジル基を示し、 $R^2$ は水素原子、炭素数1～4のアルキル基を示す。)で表される1-置換-3-アミノピロリジン誘導体を、界面活性剤存在下、水溶媒中にて一般式(2)

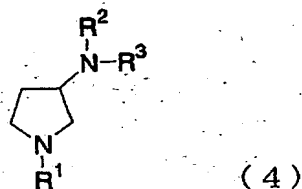


(ここで、 $R^3$ は炭素数1～4のアルキル基、アルキルオキシ基、フェニル基、フェニルオキシ基、アラルキル基、アラルキルオキシ基を示す。また、 $X$ は塩素原子、臭素原子を示す。)で表される酸ハロゲン化物、または一般式(3)



(ここで、 $R^3$ は前記と同様)で表される酸無水物と反応させることによる一般式(4)

【化2】



(ここで、 $R^1$ は置換、無置換のベンジル基を示し、 $R^2$ は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、 $R^3$ は炭素数1～4のアルキル基、アルキルオキシ基、フェニル基、フェニルオキシ基、アラルキル基、アラルキルオキシ基を示す。)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体の製造法。

【請求項2】一般式(3)表される酸無水物がジターシャリーブチルジカーボネートである請求項1記載の3-置換アミノピロリジン誘導体の製造法。

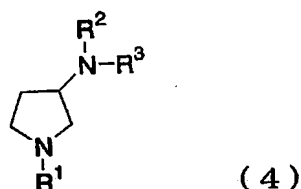
【請求項3】界面活性剤がアルキルエーテルスルホン酸塩、あるいは4級アンモニウム塩である請求項1または2記載の3-置換アミノピロリジン誘導体の製造法。

【請求項4】

一般式(1)で表される1-置換-3-アミノピロリジン誘導体が光学活性体であり、一般式(4)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体も光学活性体である請求項1～3のいずれか1項記載の3-置換アミノピロリジン誘導体の製造法。

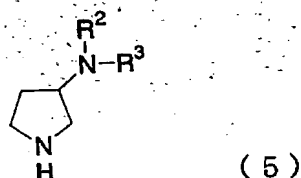
【請求項5】請求項1～4のいずれか1項記載の製造法で得られた一般式(4)

【化3】



(ここで、R¹は置換、無置換のベンジル基を示し、R²は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、R³は炭素数1～4のアルキル基、アルキルオキシ基、フェニル基、フェニルオキシ基、アラルキル基、アラルキルオキシ基を示す。)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体を製造し、水素化分解することによる一般式(5)

【化4】



(ここで、R²、R³は前記と同様。)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体の製造方法。

【請求項6】一般式(4)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体が光学活

性体であり、一般式(5)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体も光学活性体であることを特徴とする請求項5項記載の3-置換アミノピロリジン誘導体の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬や農薬などの合成原料として重要な化合物である3-置換アミノピロリジン誘導体、さらには光学活性な3-置換アミノピロリジン誘導体を製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

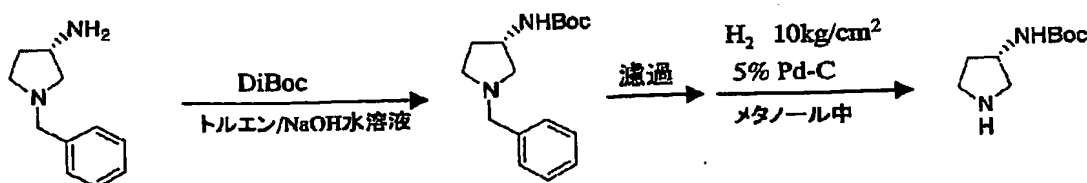
一般式(4)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体の製造方法としては(A) 3-アミノ-1-ベンジルピロリジンをトルエンと水酸化ナトリウム水溶液の2相系で、ジターシャリーブチルジカーボネート(以下、ジターシャリーブチルジカーボネートをDiBocと略す。)を滴下して、1-ベンジル-3-(ターシャリーブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(以下、ターシャリーをtと略す。)を合成する方法が知られている(例えば特許文献1参照)。

【0003】

一般式(5)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体の製造方法としては(B) 1-ベンジル-3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンをメタノールに溶かし、5% Pd-C触媒を加え、温度60~70℃、水素圧10 kg/cm<sup>2</sup>で7時間反応して製造する方法等が知られている。(例えば特許文献1参照)

【0004】

【化5】

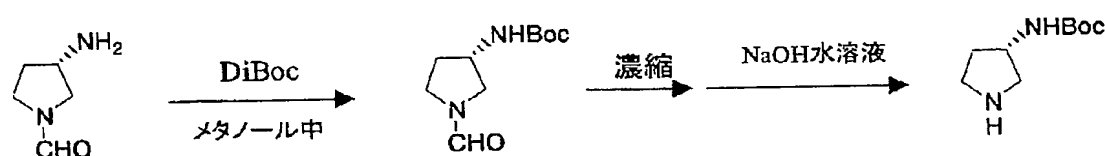


## 【0005】

(C) メタノールに3-アミノ-1-ホルミルピロリジンを加え、ジターシャリーブチルジカーボネートを滴下して3-tertブトキシカルボニルアミノ-1-ホルミルピロリジンを合成し、次いで1位のホルミル基を無機塩基、例えば水酸化ナトリウムの存在下、加水分解して3-tertブトキシカルボニルアミノピロリジンを合成する方法も知られている。(例えば特許文献2参照)

## 【0006】

## 【化6】



## 【0007】

## 【特許文献1】

特許2995704号公報

## 【特許文献2】

特開平8-259531号公報

## 【0008】

## 【発明が解決しようとする課題】

前記(A)法は選択性が高い優れた反応方法ではあるが、トルエン等の有機溶媒が必要なこと、更に一般式(5)を製造するには(B)法のように、トルエン層の1-ベンジル-3-(tertブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン氷冷下攪拌し、析出した結晶を濾取してから、改めてメタノール溶媒中、水素加圧下で水素化分解する等、煩雑な作業が必要なだけでなく、種々の有機溶媒を使用する等、環境を配慮した製造法とはいえない。また、(C)法も優れた合成方法ではあるが、メタノール中で合成した3-tertブトキシカルボニルアミノ-1-ホルミルピロリジンを濃縮操作でメタノールを除き、改めて水酸化ナトリウム水溶液で加水分解する等、何れも煩雑な操作が必要であり、環境に配慮した製造法とはいえない。従って、入手容易な原料から、汎用的な製造装置を使用し、且つ地球環

境に配慮した 3-アミノピロリジン誘導体を製造する工業的に有利な方法が望まれていた。

【0009】

【課題を解決するための手段】

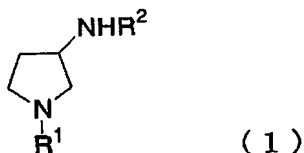
本発明者らは前記課題を解決する方法について鋭意検討した結果、本発明に到達した。

【0010】

すなわち、一般式 (1)

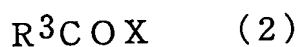
【0011】

【化7】

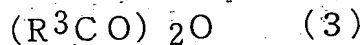


【0012】

(ここで、 $R^1$ は置換、無置換のベンジル基を示し、 $R^2$ は水素原子、炭素数 1～4 のアルキル基を示す。) で表される 1-置換-3-アミノピロリジン誘導体を界面活性剤存在下、水溶媒中にて一般式 (2)



(ここで、 $R^3$ は炭素数 1～4 のアルキル基、アルキルオキシ基、フェニル基、フェニルオキシ基、アラルキル基、アラルキルオキシ基を示す。また、 $X$ は塩素原子、臭素原子を示す。) で表される酸ハロゲン化物、または一般式 (3)

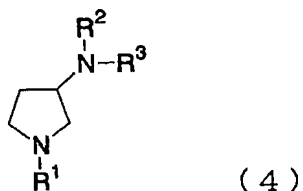


(ここで、 $R^3$ は前記と同様。) で表される酸無水物と反応させて、一般式 (4)

【0013】



【化 8】

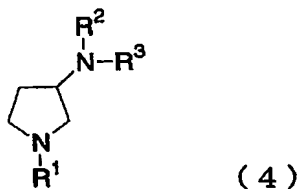


【0014】

(ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記と同様。) で表される 3-置換アミノピロリジン誘導体を製造する方法である。更に得られた一般式 (4)

【0015】

【化 9】

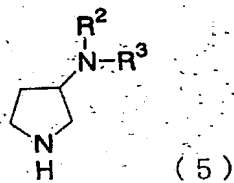


【0016】

(ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記と同様。) で表される 3-置換アミノピロリジン誘導体を、水素化分解することによる一般式 (5)

【0017】

【化10】

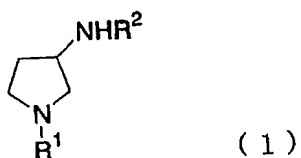


【0018】

(ここで、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記と同様。) で表される 3-置換アミノピロリジン誘導体を製造する方法である。また、ここで使用する一般式 (1)

【0019】

【化11】

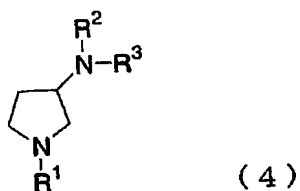


【0020】

が光学活性体であれば、得られる一般式(4)

【0021】

【化12】

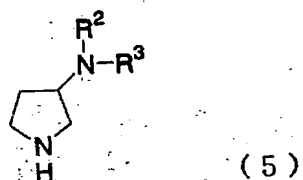


【0022】

あるいは一般式(5)

【0023】

【化13】



【0024】

の何れも光学活性体である3-置換アミノピロリジン誘導体を製造する方法である。

【0025】

【発明の実施の形態】

本発明における一般式(1)で表される1-置換-3-アミノピロリジン誘導体とは、3-アミノ-1-ベンジルピロリジン、3-アミノ-1-(4-メチルベンジル)ピロリジン、1-ベンジル-3-メチルアミノピロリジン、3-エチルアミノ-1-(4-メチルベンジル)ピロリジン等が挙げられるが、特に3-アミノ-1-ベンジルピロリジン、1-ベンジル-3-メチルアミノピロリジンが好ましい。

#### 【0026】

また、3位が(R)体構造、あるいは(S)体構造の光学活性体である光学活性1-置換-3-アミノピロリジン誘導体も使用することができる。具体的には、光学活性3-アミノ-1-ベンジルピロリジン、光学活性1-ベンジル-3-メチルアミノピロリジンが好ましい。ここで、光学活性体とは(S)体、あるいは(R)体のいずれか一方の光学異性体比率が90%以上の化合物を意味する。

#### 【0027】

一般式(2)で表される酸ハロゲン化物とは、塩化アセチル、塩化ブチロイル等のアルキルカルボン酸クロライド類、臭化アセチル、臭化ブチロイル等のアルキルカルボン酸ブロマイド類、クロル炭酸エチル、クロル炭酸ブチル等のクロル炭酸アルキル類、塩化ベンゾイル、塩化トルオイル等の芳香族カルボン酸クロライド類、臭化ベンゾイル、臭化トルオイル等の芳香族カルボン酸ブロマイド類、クロル炭酸フェニル、クロル炭酸トルイル等のクロル炭酸アリール類、塩化フェニルアセチル、塩化フェニルプロピオニル等のアラルキルカルボン酸クロライド類、クロル炭酸ベンジル、クロル炭酸フェニルエチル等のクロル炭酸アラルキル類であり、好ましくはクロル炭酸エチル、クロル炭酸ブチル、塩化ベンゾイル、塩化トルオイル、クロル炭酸フェニル、クロル炭酸トルイル、塩化フェニルアセチル、クロル炭酸ベンジル、クロル炭酸フェニルエチルである。

#### 【0028】

使用量は、一般式(1)で表される1-置換-3-アミノピロリジン誘導体に対して0.8~1.5当量であり、好ましくは1.0~1.1当量である。

#### 【0029】

また、一般式(3)で表される酸無水物とは、無水酢酸、無水酪酸等のアルキ

ルカルボン酸無水物、ジメチルジカーボネート、ジエチルジカーボネート、ジターシャリーブチルジカーボネート (DiBoc) 等のジアルキルジカーボネート類、無水安息香酸、無水トルイル酸等の芳香族カルボン酸無水物、無水フェニル酢酸、無水フェニルプロピオン酸等のアラルキルカルボン酸無水物、ジベンジルジカーボネート等のジアラルキルジカーボネート類であり、好ましくはジエチルジカーボネート、DiBoc、ジベンジルジカーボネートである。使用量は一般式(1)で表される1-置換-3-アミノピロリジン誘導体に対して0.8~1.5当量、好ましくは1.0~1.2当量である。

### 【0030】

本発明は水溶媒中で実施するが、原料中に多少の有機溶媒が混入しても問題なく実施できる。具体的には、一般式(1)で表される1-置換-3-アミノピロリジン誘導体を製造した際の付着溶媒等を意味するが、同重量以下であれば反応速度の低下も少なく、問題なく実施できる。反応液の基質濃度は攪拌できる濃度であれば実施できるが、通常は1~40wt%であり、好ましくは5~35wt%、特に好ましくは10~30wt%である。この範囲であれば作業性も良好で、生産効率も高い。

### 【0031】

共存させる界面活性剤としては、アルキルエーテルスルホン酸塩や4級アンモニウム塩が挙げられる。アルキルエーテルスルホン酸塩としてはポリオキシエチレンラウリン酸ナトリウム類 (サンデットEN、サンデットET、サンデットENM 三洋化成製)、4級アンモニウム塩としてはテトラブチルアンモニウムクロリド、トリ長鎖アルキルメチルアンモニウムクロリド (C<sub>8</sub>~C<sub>20</sub> アリカット336等 三洋化成製)、ジ長鎖アルキルジメチルアンモニウムクロリド (C<sub>10</sub>~C<sub>20</sub> カチオンDS等 三洋化成製)、ベンザルコニウム等、市販の4級アンモニウムが使用できるが、好ましくはポリオキシエチレンラウリン酸ナトリウム類、トリ長鎖アルキル・メチルアンモニウムクロリド (C<sub>8</sub>~C<sub>20</sub> アリカット336等)、ジ長鎖アルキル・ジメチルアンモニウムクロリド (C<sub>16</sub>~C<sub>20</sub> カチオンDS等)、ベンザルコニウムであり、特に好ましくは安価なジ長鎖アルキル・ジメチルアンモニウムクロリド (C<sub>16</sub>~C<sub>20</sub> カチオンDS等) である。

添加量は 4 級アンモニウム塩の種類や一般式 (1) の 1-置換-3-アミノピロリジン誘導体の種類によって一律には規定できないが、通常は一般式 (1) の 1-置換-3-アミノピロリジン誘導体に対して 0.001~0.1 重量倍であり、好ましくは 0.005~0.05 重量倍、更に好ましくは 0.007~0.03 重量倍である。

#### 【0032】

界面活性剤を共存させない場合には、水に対する溶解度が小さな一般式 (4) で表される 3-置換アミノピロリジン誘導体が反応容器の器壁にスケーリングしたり、塊状となり、円滑に反応が進行しない。

#### 【0033】

反応温度は 0~100℃であり、好ましくは室温~80℃である。

#### 【0034】

反応方法は特に規定しないが、水に一般式 (1) の 1-置換-3-アミノピロリジン誘導体と界面活性剤を仕込み、所定温度で攪拌しながら一般式 (2) で表される酸ハロゲン化物、あるいは一般式 (3) で表される酸無水物を滴下する方法が採用できる。反応時間は基質の種類、使用量、反応温度等によって異なるが、通常は 0.5~10 時間である。ここで、一般式 (2) で表される酸ハロゲン化物を使用する場合には、反応により塩化水素や臭化水素が生成するが、一般式 (4) で表される 3-置換アミノピロリジン誘導体が塩酸塩や臭素酸塩になるので反応に影響しない場合が多いが、酸に不安定な 3-置換アミノピロリジン誘導体、例えば 1-ベンジル-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン等の場合には、塩化水素や臭化水素のトラップ剤として水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、あるいはトリエチルアミン等を共存させることもできる。

#### 【0035】

かくして一般式 (4) で表される 3-置換アミノピロリジン誘導体を得られる。単離するには、水溶媒から析出した結晶を濾過する方法、有機溶媒で抽出する方法等が採用できるが、環境汚染を最小限にするには濾過する方法が好ましい。

#### 【0036】

かくして得られた一般式 (4) で表される 3-置換アミノピロリジン誘導体を

水素化分解する。

#### 【0037】

ここで水素化分解触媒として、Pdが活性炭やアルミナ等に担持された触媒が好ましく使用できる。Pdの担持量は何れのものでも使用できるが、通常市販されている1～30重量%の触媒が好ましく、特に好ましくは2～10重量%の触媒である。また、乾燥品や含水晶の何れでも使用することができる。触媒使用量は特に限定しないが、一般式(4)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体に対して、Pd重量として0.0001重量倍以上が好ましく、特に好ましくは0.001～0.005重量倍である。この範囲であれば、反応時間もあまり長くなり、経済性も高く実施できる。尚、ここで使用するPd触媒は反応終了後に固液分離操作等で回収し、再使用することができる。

#### 【0038】

反応溶媒は有機溶媒、水、あるいはそれらの混合溶媒が使用できるが、好ましくは水である。反応溶媒に水を使用する場合には、一般式(4)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体の分散性を向上させる為に界面活性剤を共存させることが好ましい。界面活性剤としては前記の化合物が使用できる。反応温度は0～100℃であり、好ましくは20～80℃、特に好ましくは30～60℃である。

#### 【0039】

本発明を実施するには、一般式(4)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体、反応溶媒、Pd触媒、および必要に応じて界面活性剤を仕込み、所定温度で水素共存下にて攪拌する方法が採用できる。ここで、水素共存下にて攪拌する方法として、(i)水素を加圧状態で供給する方法、(ii)大気圧で通気しながら常圧状態で水素を供給する方法、(iii)常圧で密封した水素と接触させる方法等、何れの方法も採用できるが、特別な耐圧設備を必要としない(ii)、あるいは(iii)の方法が好ましい。反応時間は基質の種類、反応溶媒、Pd触媒添加量、水素供給方法等により異なるが、通常は1～30時間である。

#### 【0040】

本発明を特に効果的に実施するには、反応で得られた一般式(4)で表される

3-置換アミノピロリジン誘導体を含む水溶液に、Pd触媒を添加し、水素を常圧で供給する方法である。本法を採用すれば、反応溶媒は水だけであり、一般式(1)で表される1-置換-3-アミノピロリジン誘導体から一般式(5)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体がワンポットで製造でき、環境に配慮した製造法といえる。

#### 【0041】

かくして製造した一般式(5)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体を単離するには、通常の方法が採用できる。反応液からPd触媒を濾過・回収した後、(iv)母液を濃縮してから析出結晶を濾過する方法、(v)濃縮物を適切な溶媒で再結晶・濾過する方法、(vi)濃縮物を蒸留する方法等があり、一般式(5)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体の種類に応じて、適した方法を採用すればよい。

#### 【0042】

ここで、一般式(1)で表される1-置換-3-アミノピロリジン誘導体の光学活性体を使用すれば、殆どラセミ化することなく一般式(4)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体の光学活性体が製造できる。更に水素化分解する事で、一般式(5)で表される3-置換アミノピロリジン誘導体の光学活性体を製造することができる。

#### 【0043】

##### 【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0044】

なお、実施例において、反応液の組成分析や蒸留品の化学純度分析はガスクロマトグラフィー(GC)のarea%で算出した。GC分析条件は対象物によって異なるので一律には記載できないが、代表例として1-ベンジル-3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(3-BocBAP)、3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(3-BocAP)の分析条件を記載する。

##### GC分析条件

カラム : SHIMAZU HiCap-CBP1-M50-0.25

<SHIMAZU 製>

I.D. 0.2mm  $\phi$   $\times$  50 m , 0.25  $\mu$ m

カラム温度 : 130°C (15min)  $\rightarrow$  10°C/min  $\rightarrow$  260°C (12min)

R T : 3-BocAP 12.7min

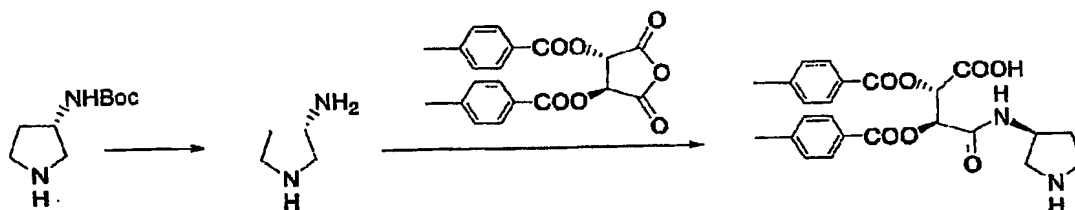
3-BocBAP 27.1min

#### 【0045】

また、光学純度分析法も対象物によって異なるが、例えば、3-( $\epsilon$ -ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン (3-BocAP) の場合には、加水分解して得た 3-アミノピロリジン (3-AP) をジトルオイル-D-酒石酸無水物 (東レ (株) 製) と反応させて光学活性酒石酸誘導体に誘導してから、ODS カラムを装着した HPLC で測定した。

#### 【0046】

#### 【化14】



#### 【0047】

HPLC 分析条件

カラム : CAPCELL PAC C18 SG120 <SISEIDO 製>

4.6mm  $\phi$   $\times$  150mm

展開液 : 0.03%アンモニア水を酢酸で pH4.0 に調整した液 / メタノール = 50/50

流量 : 1.0ml/min.

カラム温度 : 40°C

R T : R-AP 誘導体 24.8min.

S-AP 誘導体 29.1min.

#### 【0048】



## 参考例 (S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジンの製造法

攪拌機、滴下ロート、ジムロートコンデンサー、温度計を装着した200mlの4口フラスコに、ジグライム80gと水素化ホウ素ナトリウム8.8g(0.23モル)を仕込み、氷冷下にて攪拌しながらL-アスパラギンベンジルアミドメチルエステル塩酸塩(ABN塩酸塩と称す)とL-イソアスパラギンベンジルアミドメチルエステル塩酸塩(IABN塩酸塩と称す)の混合物14.0g(光学純度98%ee以上、約0.05モル)を添加した。ついで、濃硫酸5.7g(0.06モル)をジグライム20mlに希釈した溶液を約30分間で滴下し、2時間攪拌した。反応液を65℃に昇温してから、さらに2時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮した。水70gを加えて溶解させた後、濃塩酸25gを加え、65℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、攪拌しながら46%水酸化ナトリウム32gを加えて中和した。トルエン100mlで3回抽出し、全トルエン層を合わせて減圧濃縮した。濃縮物を真空蒸留し、130~133℃/1.3kPaの留分として(S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジン7.3g得た。留出物を分析した結果、化学純度は99%、光学純度は96.7%eeであった。光学純度を向上させるには、L-酒石酸で塩を形成させ、水で再結晶させた後に水酸化ナトリウムで解塩・トルエン抽出後、蒸留することで、光学純度99.5%ee以上の(S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジンが得られる。

## 【0049】

## 実施例1

攪拌機、温度計、ジムロートコンデンサー、滴下ロートを装着した500mlの4口フラスコに、(S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジン17.6g(0.1モル、光学純度99.5%ee)、水158.7g、カチオンDS(三洋化成製)0.2gを仕込み、50~60℃で攪拌しながらジターシャリーブチルジカーボネート(以下DiBocと略す)26.2gを約2時間で滴下した。さらに1晩攪拌した後、室温まで冷却し、析出結晶を濾過した。結晶を50℃で真空乾燥し、(S)-1-ベンジル-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジンを24.0g得た。収率86.9%、化学純度99.1%、光学純度99.

5% ee。

### 【0050】

#### 比較例 1

カチオンDSを添加せず、実施例1と同様にしてDiBocを滴下したところ、フラスコの器壁に生成した(S)-1-ベンジル-3-t-ブトキシカルボニルアミノピロリジンが付着し、攪拌困難で、作業性が非常に悪かった。また、析出した結晶中に原料の(S)-3-アミノ-1-ベンジルピロリジンが取り込まれ、転化率も低かった。

### 【0051】

#### 実施例 2

攪拌機、温度計、ジムロートコンデンサー、滴下ロートを装着した200mlの4口フラスコに、3-アミノ-1-ベンジルピロリジン3.5g(0.02モル)、水100g、カチオンDS(三洋化成製)0.1gを仕込み、30~40℃で攪拌しながらクロル炭酸ベンジル4.1g(0.024モル)を約1時間で滴下した。さらに1晩攪拌した後、室温まで冷却し、析出結晶を濾過した。結晶を50℃で真空乾燥し、1-ベンジル-3-ベンジルオキシカルボニルアミノピロリジン5.7g得た。収率91.0%、化学純度98.6%。

### 【0052】

#### 実施例 3

攪拌機、温度計、ジムロートコンデンサー、先端に5lの水素バルーンのついたガス導入管を装着した500mlの4口フラスコに、実施例1で得られた(S)-1-ベンジル-3-t-ブトキシカルボニルアミノピロリジン24.0g(化学純度97.6%、光学純度99.5% ee)、水150g、カチオンDS0.1g、および5% Pd/C 1.4g(エヌ・イーケムキャット製 PEタイプ 55.27%含水)を仕込み、60℃で1晩攪拌した。水素バルーンはかなり縮小していた。次いで攪拌しながら室温まで冷却し、触媒を減圧濾過した。ろ液をエバポレータで約30gまで減圧濃縮した後、減圧蒸留し、120~125℃/0.7kPaの留分として(S)-3-t-ブトキシカルボニルアミノピロリジン13.4g得た。収率83.1%、化学純度99.1%、光学純度99

. 3% e e。

### 【0053】

#### 実施例4

実施例1と同様にしてカチオンDSに替え、サンデットET（三洋化成製）0.2 g 添加して反応させ、析出結晶を濾過した。結晶を50℃で真空乾燥し、（S）-1-ベンジル-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジンを21.5 g 得た。収率77.8%、化学純度99.0%、光学純度99.5% e e。

### 【0054】

#### 実施例5

実施例1と同様にして（S）-3-アミノ-1-ベンジルピロリジンに替え、1-ベンジル-3-エチルアミノピロリジン20.4 g（0.1モル）、Di Bocに替えてベンゾイルクロライド16.8 gを仕込み、同様に反応させ、析出結晶を濾過した。結晶を50℃で真空乾燥し、1-ベンジル-3-（エチルベンゾイルアミノ）ピロリジンを26.5 g 得た。収率86.0%、化学純度98.5%。

### 【0055】

#### 実施例6

実施例1と同様にして、30～40℃で攪拌しながらDi Boc 26.2 gを約2時間で滴下し、さらに1晩攪拌した。次いで、反応フラスコに装着してある滴下ロートを外し、先端に101の水素バルーンを装着したガス導入管と入れ替えた。次いで、5% Pd/C 2.8 g（エヌ・イーケムキャット製 PEタイプ 55.27%含水）を仕込み、系内を水素で置換した後、水素存在下にて30～40℃で攪拌しながら1晩反応させた。室温まで冷却後、触媒を減圧濾過し、実施例3と同様にして減圧蒸留し、118～120℃/0.6 kPaの留分として（S）-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン13.6 g 得た。（S）-3-アミノ-1-ベンジルピロリジンからの収率は73.0%、化学純度99.2%、光学純度99.3% e eであった。

### 【0056】

#### 【発明の効果】

本発明によれば、界面活性剤の共存下、水溶媒中で反応させることにより、入手容易な原料から、高収率で 3-置換アミノピロリジン誘導体を製造する事ができる。さらに、1位のベンジル基を水素化分解することで、高収率・高純度の 3-置換アミノピロリジン誘導体を製造することができる。本発明の製造法は水溶媒で実施できることから、環境に配慮した製造法といえる。また、光学活性な 1-置換-3-アミノピロリジン誘導体を使用すれば、生成物の 3-置換アミノピロリジン誘導体も光学活性体を得ることができる。

**【書類名】 要約書****【要約】****【課題】**

入手容易な原料を使用して、省資源的に、高収率で、且つ汎用的な反応装置を使用して 3-置換アミノピロリジン誘導体、さらには光学活性な 3-置換アミノピロリジン誘導体を製造する工業的に有利な方法が望まれている。

**【解決手段】**

1-置換-3-アミノピロリジン誘導体を、界面活性剤存在下、水溶媒中にてカルボン酸ハライド、あるいはカルボン酸無水物と反応させて、3-置換アミノピロリジン誘導体を製造する。さらに得られた 3-置換アミノピロリジン誘導体を Pd 触媒存在下、水素化分解させて、3-置換アミノピロリジン誘導体を製造する。ここで、原料に光学活性な 1-置換-3-アミノピロリジン誘導体を使用すれば、実質的にラセミ化は併発せず、生成物の 3-置換アミノピロリジン誘導体も光学活性体が得られる。

**【選択図】** なし

特願 2 0 0 3 - 1 8 4 0 5 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 8 7 0 4 6 ]

1. 変更年月日

2 0 0 2 年 5 月 1 0 日

[変更理由]

住所変更

住 所

千葉県浦安市美浜一丁目 8 番 1 号

氏 名

東レ・ファインケミカル株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**